

新型コロナウイルスワクチンの有効性に関する研究

～国内多施設共同症例対照研究～

Vaccine Effectiveness Real-Time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS) Study

第5報

長崎大学熱帯医学研究所



目次

1. 要約	1
2. 背景	2
3. 方法	2
4. 結果	4
5. 考察	12
6. 制限	13
7. 注釈	14
8. 研究チーム	14
9. 研究資金	15
10. 利益相反の開示	15
11. 参考資料	15

1. 要約

長崎大学熱帯医学研究所を中心とする研究チームは、全国の医療機関（病院および診療所）と協力し、新型コロナワクチンの発症予防における有効性を評価する研究を2021年7月1日から開始した。今回、新型コロナウイルスの変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）が全国で拡大した2022年1月1日から3月31日に新型コロナウイルス検査を受けた患者情報を用いて、この期間の16歳以上における発症予防における新型コロナワクチンの有効性について暫定値をまとめた。

16歳～64歳では、ファイザー社製（BNT162b2）またはモデルナ社製（mRNA-1273）いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了（2回接種後14日以上経過）による発症予防の有効性を36.0%（95%信頼区間：23.2～46.7%）、3回接種完了（3回接種後14日以上経過）の有効性を68.7%（95%信頼区間：55.6～77.9%）と推定した。2回接種完了群においてワクチン接種からの時間経過で分けた解析では、接種完了後から90日以内の有効性は35.6%（95%信頼区間：16.2～50.6%）、91～180日では34.5%（95%信頼区間：20.6～45.9%）、181日以降では34.8%（95%信頼区間：13.3～50.9%）と推定され、時間経過による有効性の明らかな低下は見られなかった。ファイザー社製新型コロナワクチンに限定した解析では、ワクチン2回接種完了による発症予防の有効性を34.2%（95%信頼区間：20.0～45.9%）、3回接種完了の有効性を66.1%（95%信頼区間：50.4～76.8%）、モデルナ社製新型コロナワクチンに限定した解析では、ワクチン2回接種完了による発症予防の有効性を43.3%（95%信頼区間：29.2～54.7%）、3回接種完了の有効性を75.8%（95%信頼区間：-50.5～96.1%）と推定した。1, 2回目ファイザー社製新型コロナワクチンを接種、3回目モデルナ社製新型コロナワクチンを接種した場合の有効性は、81.7%（95%信頼区間：39.9～94.4%）と推定された。

65歳以上では、ファイザー社製またはモデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了による発症予防の有効性を23.3%（95%信頼区間：-75.3～66.5%）、3回接種完了の有効性を80.5%（95%信頼区間：46.5～92.9%）と推定した。ファイザー社製新型コロナワクチンに限定した解析では、ワクチン2回接種完了による発症予防の有効性を43.2%（95%信頼区間：-38.5～76.7%）、3回接種完了の有効性を78.8%（95%信頼区間：33.1～93.3%）と推定した。1, 2回目ファイザー社製新型コロナワクチンを接種、3回目モデルナ社製新型コロナワクチンを接種した場合の有効性は、77.9%（95%信頼区間：-7.7～95.4%）と推定された。

本研究の第4報での報告と比較して、解析対象者数が増えたことにより、16歳～64歳においてはより正確な値を出すことができ、65歳以上においても評価することができた。16歳～64歳では2回接種完了群において、2回接種完了後3か月以内であっても有効性は約35%であったが、3回目追加接種により、68.7%まで上昇することが明らかになった。一方、2回接種に関しては、海外で認められるような接種後の時間経過による有効性の明らかな低下は認められなかった。65歳以上でも同様に3回目接種による有効性の上昇が認められた。本報告では、65歳以上を含む16歳以上において、オミクロン株に対しては、新型コロナワクチン2回接種による発症予防の有効性はデルタ株流行期と比較して低下がみられるが、3回目接種を行うことによりオミクロン株であっても発症予防における有効性が上昇すると確認した。

本報告は公衆衛生学的意義を鑑みつつ、暫定値を報告した。本報告は長期サーベイランス研究の一部であり、2022年1月1日から3月31日においても、集計できていない情報もあるため、今後結果が変わる可能性があり、随時アップデートした結果を報告する予定である。

2. 背景

海外諸国に続き、日本国内では 2021 年 2 月から新型コロナワクチン接種が開始され、2021 年 12 月から 3 回目接種、2022 年 5 月末から 4 回目接種を開始している。国内においてより適切なワクチン政策を議論する際の科学的根拠として、国内における最新のワクチンの有効性データは必要不可欠である。

2021 年 7 月 1 日から長崎大学熱帯医学研究所を中心とした研究チームは、全国の医療機関（病院および診療所）と協力し、これまでにインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの研究で使用されている検査陰性デザイン（test-negative design: TND）を用いた症例対照研究を使って（1, 2）、新型コロナワクチンの有効性を経時的に評価するサーベイランス研究（Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS) study）を開始した（3, 4）。第 2 報では、2021 年 7 月 1 日から 9 月 30 日までの登録患者の情報を解析し、16 歳以上での新型コロナワクチンの包括的有效性、新型コロナワクチンの種類ごとの有効性、新型コロナワクチン接種後の経過期間による有効性の違いを報告した（5, 6）。2021 年 7 月 1 日から 9 月 30 日の期間は全国的に新型コロナウイルスの 90%以上が B.1.617.2 系統（デルタ株）であったため、同結果はデルタ株への新型コロナワクチンの有効性と考えた。第 4 報では、新型コロナウイルスの変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）の流行が始まった 2022 年 1 月 1 日から 2 月 28 日のデータを用い、同期間における新型コロナワクチンの発症予防における有効性が、ワクチン接種からの時間経過を加味しても、デルタ株流行期と比較して低下していることを明らかにした（7）。

今回、2022 年 1 月 1 日から 3 月 31 日に症状があり新型コロナウイルスの検査を受けた患者情報を使用し、65 歳以上を含む 16 歳以上において、同期間での新型コロナワクチンの発症予防における有効性を評価したため報告する。

3. 方法

2021 年 7 月 1 日から開始しているサーベイランス研究（VERSUS study）のうち、2022 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までに全国 10 都県（福島県、埼玉県、東京都、神奈川県、群馬県、愛知県、奈良県、高知県、福岡県、長崎県）、計 13 か所の病院または診療所において、新型コロナウイルス感染症が疑われる症状¹⁾で受診した 16 歳以上の患者を対象に、患者基本情報、症状、新型コロナワクチン接種歴（接種の有無、接種回数、接種日、接種したワクチンの種類）、新型コロナウイルス検査結果のデータを収集した。新型コロナウイルスの検査は、現在国内で確定診断に使用されている核酸増幅法検査（PCR や LAMP など）および抗原定量検査を対象とした。新型コロナウイルス検査陽性者を症例群、陰性者を対照群とした（図 1）。発症から 15 日以降に検査を受けた患者および同一患者は定義²⁾に基づいて除外した。65 歳以上は新型コロナワクチン優先接種対象であり、接種時期やワクチン接種後の経過期間などに交絡がある可能性を考慮して、16 歳～64 歳、65 歳以上に分けての解析を行った。

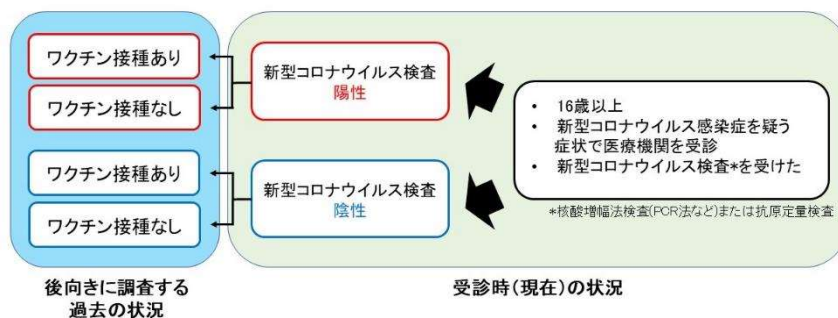


図1. 研究デザイン(検査陰性デザインを用いた症例対照研究)

新型コロナワクチン接種歴は、未接種、1回のみ接種（接種後13日以内）、1回のみ接種完了（接種後14日以上経過）、2回接種（2回目接種後13日以内）、2回接種完了（2回目接種後14日以上経過）、3回接種（3回目接種後13日以内）、3回接種完了（3回目接種後14日以上経過）、接種歴不明の8つのグループに分けた。検査結果（陽性・陰性）に接種歴を含む種々の要因が与える影響を、混合効果ロジスティック回帰モデルを構築して調整オッズ比と95%信頼区間を算出して評価した。新型コロナワクチンの有効性は、 $(1 - \text{調整オッズ比}) \times 100\%$ で算出した。回帰モデルには、検査結果（陽性・陰性）を被説明変数、新型コロナワクチン接種歴、年齢、性別、基礎疾患の有無、検査実施カレンダー一週、新型コロナウイルス感染症患者との接触の有無、医療従事者であるかどうか、を固定効果（fixed effect）、検査実施医療機関を変量効果（random effect）の説明変数として組み込んだ。医療従事者は3回目接種の優先接種者であることに加え、非医療従事者と比較して感染対策や検査を受ける頻度が異なる可能性を考え、今回の解析では回帰モデルに組み込んだ。新型コロナワクチンの種類については、ファイザー社製（BNT162b2）、モデルナ社製（mRNA-1273）以外の新型コロナワクチン接種を受けた患者が極めて少ないため、ファイザー社製、モデルナ社製以外の新型コロナワクチン接種を受けた患者は解析から除外した。2回目接種完了については、16歳～64歳の解析ではファイザー社製・モデルナ社製の両方を含めた解析および各新型コロナワクチンに限定した解析を、65歳以上の解析では、ファイザー社製・モデルナ社製の両方を含めた解析およびファイザー社製新型コロナワクチンに限定した解析を行った。3回目接種に関しては、16歳～64歳の解析ではファイザー社製・モデルナ社製の両方を含めた解析、各新型コロナワクチンに限定した解析、1、2回目がファイザー社製新型コロナワクチン、3回目モデルナ社製新型コロナワクチンを接種した患者に限定した解析を行った。65歳以上に関しては、ファイザー社製・モデルナ社製の両方を含めた解析、ファイザー社製新型コロナワクチンに限定した解析、1、2回目ファイザー社製新型コロナワクチン、3回目モデルナ社製新型コロナワクチンを接種した患者に限定した解析を行った。接種した新型コロナワクチンの種類が不明な症例であっても、接種時期により新型コロナワクチンの種類を推定できるものについては、推定し、使用した。接種後の時間経過による新型コロナワクチンの有効性の減弱の有無の評価を目的として、16歳～64歳においてファイザー社製・モデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンを2回目接種完了（接種後14日経過）後90日以内、91～180日、181日以上経過の3群にわけての評価もおこなった。

正確な新型コロナワクチン接種日が不明であった患者については、接種日の推定法が接種後の経過日数、さらには接種完了の有無の判断にも影響しうる。感度分析として、複数の方法で接種日を推定した解析を行った。

本研究は長崎大学熱帯医学研究所および協力医療機関における倫理委員会で審査を受け、承認さ

れた後、実施した（長崎大学熱帯医学研究所倫理委員会における承認番号：210225257）。（倫理委員会がない医療機関では、長崎大学熱帯医学研究所倫理委員会で一括審査を行った。）

4. 結果

全国 10 都県計 13 か所の医療機関において、2022 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までに新型コロナウイルス感染症が疑われる症状¹⁾があり、新型コロナウイルス検査を受けた 16 歳以上の患者 5,381 名が登録された。このうち、発症日から 15 日以降に検査を受けた 71 名、同一患者²⁾の 132 名、ファイザー社製・モデルナ社製以外の新型コロナワクチンを接種した 9 名を解析から除外し、合計 5,169 名を解析に含めた（図 2）。このうち、新型コロナウイルス検査陽性者は 2,121 名（41.0%）であった。

解析対象者の基本情報を表 1 に示す。年齢中央値（四分位範囲）40 歳（28～54 歳）、男性は 2,503 名（48.4%）、1,071 名（20.7%）に基礎疾患³⁾があった。1,693 名（32.8%）に新型コロナウイルス感染症患者との接触歴があり、医療従事者は 541 名（10.5%）であった。16 歳～64 歳が 4,356 名（84.3%）であり、そのうち新型コロナウイルス検査陽性者は 1,953 名（44.8%）であった。一方、65 歳以上 813 名（15.7%）であり、そのうち新型コロナウイルス検査陽性者は 168 名（20.7%）であった。

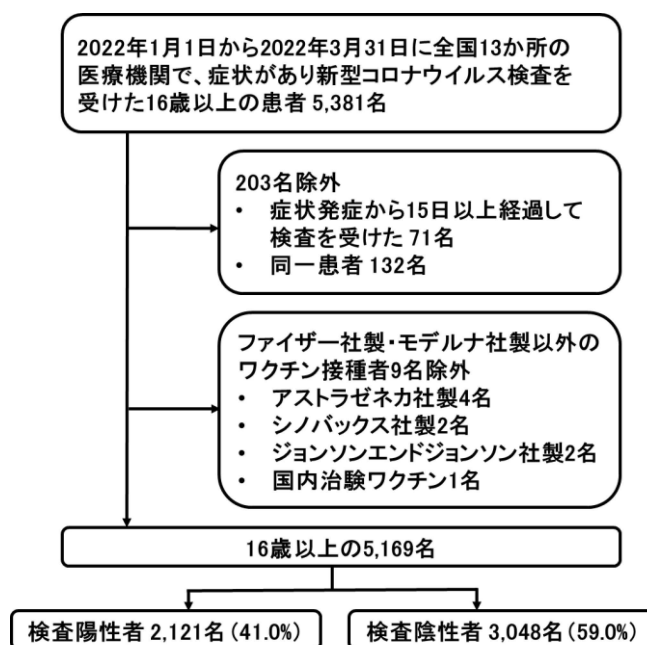


図2. 研究フローチャート

表 1: 解析対象者(16 歳以上)の基本情報と検査方法

	全体 (n=5,169)	検査陽性 (n=2,121)	検査陰性 (n=3,048)
年齢 n.(%)			
16-29 歳	1509 (29.2)	669 (31.5)	840 (27.6)
30-39 歳	1061 (20.5)	475 (22.4)	586 (19.2)
40-49 歳	963 (18.6)	435 (20.5)	528 (17.3)
50-59 歳	617 (11.9)	282 (13.3)	335 (11.0)
60-69 歳	399 (7.7)	149 (7.0)	250 (8.2)
70-79 歳	349 (6.8)	71 (3.3)	278 (9.1)
80-89 歳	210 (4.1)	32 (1.5)	178 (5.8)
90 歳以上	61 (1.2)	8 (0.4)	53 (1.7)
性別 n.(%)			
男性	2,503 (48.4)	1,047 (49.4)	1,456 (47.8)
女性	2,666 (51.6)	1,074 (50.6)	1,592 (52.2)
基礎疾患の有無 n.(%)			

有	1,071 (20.7)	313 (14.8)	758 (24.9)
無	3,741 (72.4)	1,592 (75.1)	2,149 (70.5)
不明	357 (6.9)	216 (10.2)	141 (4.6)
基礎疾患詳細 n. (%)			
慢性心疾患	270 (5.2)	65 (3.1)	205 (6.7)
慢性呼吸器疾患	248 (4.8)	65 (3.1)	183 (6.0)
肥満	93 (1.8)	38 (1.8)	55 (1.8)
悪性腫瘍	213 (4.1)	40 (1.9)	173 (5.7)
糖尿病	301 (5.8)	101 (4.8)	200 (6.6)
慢性腎疾患	110 (2.1)	29 (1.4)	81 (2.7)
透析	29 (0.6)	5 (0.2)	24 (0.8)
肝硬変	6 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.2)
免疫抑制剤の使用	74 (1.4)	23 (1.1)	51 (1.7)
妊娠	47 (0.9)	16 (0.8)	31 (1.0)
喫煙歴 n. (%)			
なし	3,336 (64.5)	1,398 (65.9)	1,938 (63.6)
過去に吸っていた	742 (14.4)	267 (12.6)	475 (15.6)
現在吸っている	928 (18.0)	413 (19.5)	515 (16.9)
不明	163 (3.2)	43 (2.0)	120 (3.9)
医療従事者 n. (%)			
	541 (10.5)	146 (6.9)	395 (13.0)
新型コロナウイルス感染症患者との接触 n. (%)			
有	1,693 (32.8)	1,032 (48.7)	661 (21.7)
無	3,172 (61.4)	947 (44.6)	2,225 (73.0)
不明	304 (5.9)	142 (6.7)	162 (5.3)
新型コロナウイルス検査方法 n. (%)			
核酸増幅法検査	2,279 (44.1)	1,159 (54.6)	1,120 (36.7)
抗原定量検査	2,890 (55.9)	962 (45.4)	1,928 (63.3)

解析対象者の新型コロナワクチン接種歴を表 2 (16 歳～64 歳)、表 3 (65 歳以上)に示す。16 歳～64 歳では、解析対象者のうち 70.1% (3,055 名)が 2 回接種完了者、9.8% (425 名)が 3 回接種完了者であり、未接種者は 15.4% (673 名)であった。一方で、検査陽性率は 2 回接種完了者では 45.7% (1,395/3,055)、3 回接種完了者では 24.0% (102/425)、未接種者では 56.9% (383/673)であった。なお 3 回接種完了者の 75.3% (320/425)は医療従事者であった。2 回接種完了からの時間経過がわかっている患者 (2,781 名)については、2 回接種完了後から 90 日以内は 18.4% (511/2,781)、91～180 日経過が 68.4% (1,901/2,781)、181～270 日経過が 12.9% (359/2,781)であった。65 歳以上では、解析対象者のうち 63.7% (518 名)が 2 回接種完了者、18.6% (151 名)が 3 回接種完了者であり、未接種者は 6.0% (49 名)であった。一方で、検査陽性率は 2 回接種完了者では 23.6% (122/518)、3 回接種完了者では 11.9% (18/151)、未接種者では 22.4% (11/49)であった。2 回接種完了からの時間経過がわかっている患者 (456 名)につい

ては、2回接種完了後から90日以内は4.2% (19/456)、91～180日経過が45.4% (207/456)、181～270日経過が50.2% (229/456)であった。

表 2: 解析対象者(16歳～64歳)の新型コロナワクチン接種歴

新型コロナワクチン接種歴 n. (%)	全体 (n=4,356)	検査陽性 (n=1,953)	検査陰性 (n=2,403)
なし	673 (15.4)	383 (19.6)	290 (12.1)
1回接種後13日以内	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
1回のみ接種完了(接種後14日以上経過)	44 (1.0)	23 (1.2)	21 (0.9)
2回接種後13日以内	9 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
2回接種完了(接種後14日以上経過)	3,055 (70.1)	1,395 (71.4)	1,660 (69.1)
3回接種後13日以内	109 (2.5)	33 (1.7)	76 (3.2)
3回接種完了(接種後14日以上経過)	425 (9.8)	102 (5.2)	323 (13.4)
接種歴不明	37 (0.8)	12 (0.6)	25 (1.0)
新型コロナワクチンの種類 (2回接種完了者のみ) n. (%)	全体 (n=3,055)	検査陽性 (n=1,395)	検査陰性 (n=1,660)
ファイザー社製	1,858 (60.8)	849 (60.9)	1,009 (60.8)
モデルナ社製	865 (28.3)	400 (28.7)	465 (28.0)
ファイザー社製またはモデルナ社製	95 (3.1)	43 (3.1)	52 (3.1)
1回目モデルナ社製、2回目ファイザー社製	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
不明	233 (7.6)	101 (7.2)	132 (8.0)
新型コロナワクチン2回接種完了からの時間経過 (接種からの時間がわかる者のみ) n. (%)	全体 (n=2,781)	検査陽性 (n=1,289)	検査陰性 (n=1,492)
90日以内	511 (18.4)	208 (16.1)	303 (20.3)
91～180日	1,901 (68.4)	904 (70.1)	997 (66.8)
181～270日	359 (12.9)	175 (13.6)	184 (12.3)
271日以上	10 (0.4)	2 (0.2)	8 (0.5)
新型コロナワクチンの種類 (3回接種完了者のみ) n. (%)	全体 (n=425)	検査陽性 (n=102)	検査陰性 (n=323)
ファイザー社製	385 (90.6)	92 (90.2)	293 (90.7)
モデルナ社製	6 (1.4)	2 (2.0)	4 (1.2)
1,2回目ファイザー社製、3回目モデルナ社製	17 (4.0)	4 (3.9)	13 (4.0)
1,2回目ファイザー社製、3回目ファイザー社製 またはモデルナ社製	1 (0.2)	0	1 (0.3)
1,2回目モデルナ社製、3回目ファイザー社製	7 (1.6)	2 (2.0)	5 (1.5)
ファイザー社製またはモデルナ社製	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)
1,2回目不明、3回目ファイザー社製または モデルナ社製	7 (1.6)	1 (1.0)	6 (1.9)

表 3: 解析対象者(65 歳以上)の新型コロナワクチン接種歴

新型コロナワクチン接種歴 n. (%)	全体 (n=813)	検査陽性 (n=168)	検査陰性 (n=645)
なし	49 (6.0)	11 (6.5)	38 (5.9)
1 回接種後 13 日以内	0	0	0
1 回のみ接種完了(接種後 14 日以上経過)	2 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.2)
2 回接種後 13 日以内	1 (0.1)	0	1 (0.2)
2 回接種完了(接種後 14 日以上経過)	518 (63.5)	122 (72.6)	396 (61.4)
3 回接種後 13 日以内	82 (10.1)	14 (8.3)	68 (10.5)
3 回接種完了(接種後 14 日以上経過)	151 (18.6)	18 (10.7)	133 (20.6)
接種歴不明	10 (1.2)	2 (1.2)	8 (1.2)

新型コロナワクチンの種類 (2 回接種完了者のみ) n. (%)	全体 (n=518)	検査陽性 (n=122)	検査陰性 (n=396)
ファイザー社製	418 (80.7)	99 (81.1)	319 (80.6)
モデルナ社製	25 (4.8)	5 (4.1)	20 (5.1)
ファイザー社製またはモデルナ社製	38 (7.3)	9 (7.4)	29 (7.3)
不明	37 (7.1)	9 (7.4)	28 (1.4)

新型コロナワクチン 2 回接種完了からの時間経過 (接種からの時間がわかる者のみ) n. (%)	全体 (n=456)	検査陽性 (n=106)	検査陰性 (n=350)
90 日以内	19 (4.2)	3 (2.8)	16 (4.6)
91~180 日	207 (45.4)	39 (36.8)	168 (48.0)
181~270 日	229 (50.2)	64 (60.4)	165 (47.1)
271 日以上	1 (0.2)	0	1 (0.3)

新型コロナワクチンの種類 (3 回接種完了者のみ) n. (%)	全体 (n=151)	検査陽性 (n=18)	検査陰性 (n=133)
ファイザー社製	80 (53.0)	12 (66.7)	68 (51.1)
モデルナ社製	3 (2.0)	0	3 (2.3)
1, 2 回目ファイザー社製、3 回目モデルナ社製	37 (24.5)	4 (22.2)	33 (24.8)
1, 2 回目ファイザー社製、3 回目ファイザー社製 またはモデルナ社製	13 (8.6)	0	13 (9.8)
ファイザー社製またはモデルナ社製	4 (2.6)	0	4 (3.0)
1, 2 回目不明、3 回目ファイザー社製または モデルナ社製	14 (9.3)	2 (11.1)	12 (9.0)

16 歳~64 歳における新型コロナワクチン接種の未接種に対する新型コロナウイルス検査陽性の調整オッズ比は、ファイザー社製・モデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンについて、2 回接種完了では 0.640 (95%信頼区間: 0.533~0.768)、3 回接種完了では 0.313 (95%信頼区間: 0.221~0.444)で

あった(表4)。新型コロナワクチン2回接種完了に対する3回接種完了の検査陽性の調整オッズ比は、0.490(95%信頼区間: 0.358~0.670)であった(表5)。ファイザー社製の新型コロナワクチンに限定した解析では、未接種に対する検査陽性の調整オッズ比は、2回接種完了では0.658(95%信頼区間: 0.541~0.800)、3回接種完了では0.339(95%信頼区間: 0.232~0.496)であった。モデルナ社製の新型コロナワクチンに限定した解析では、未接種に対する検査陽性の調整オッズ比は、2回接種完了では0.567(95%信頼区間: 0.453~0.708)、3回接種完了では0.242(95%信頼区間: 0.039~1.505)であった。1、2回目ファイザー社製、3回目モデルナ社製新型コロナワクチンを接種した場合には、未接種に対する検査陽性の調整オッズ比は、0.183(95%信頼区間: 0.056~0.601)であった。新型コロナワクチン接種後の時間経過による有効性の減弱の有無を評価する解析では、ファイザー社製・モデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンの2回接種完了群において、2回接種完了後90日以内では未接種に対する検査陽性の調整オッズ比は0.644(95%信頼区間: 0.494~0.838)、2回接種完了後91~180日では0.655(95%信頼区間: 0.541~0.794)、181日以上経過では0.652(95%信頼区間: 0.491~0.867)であった。

65歳以上における新型コロナワクチン接種の未接種に対する新型コロナウイルス検査陽性の調整オッズ比は、ファイザー社製・モデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンについて、2回接種完了では0.767(95%信頼区間: 0.335~1.753)、3回接種完了では0.195(95%信頼区間: 0.071~0.535)であった(表4)。新型コロナワクチン2回接種完了に対する3回接種完了の検査陽性の調整オッズ比は、0.254(95%信頼区間: 0.115~0.561)であった(表5)。ファイザー社製ワクチンに限定した解析では、未接種に対する検査陽性の調整オッズ比は、2回接種完了では0.568(95%信頼区間: 0.233~1.385)、3回接種完了では0.212(95%信頼区間: 0.067~0.669)であった。1、2回目ファイザー社製、3回目モデルナ社製新型コロナワクチンを接種した場合には、未接種に対する検査陽性の調整オッズ比は、0.221(95%信頼区間: 0.046~1.077)であった。

表4: 16歳以上における新型コロナワクチン接種・未接種で比較した新型コロナウイルス検査陽性の調整オッズ比

	新型コロナウイルス検査		調整オッズ比 (95%信頼区間)
	陽性(n)	陰性(n)	
16歳~64歳			
ファイザー社製あるいはモデルナ社製			
未接種者	383	290	1.000
2回接種完了(2回目接種後14日以上経過)	1,292	1,526	0.640(0.533~0.768)
3回接種完了(3回目接種後14日以上経過)	101	317	0.313(0.221~0.444)
ファイザー社製あるいはモデルナ社製 (2回接種完了者をワクチン接種後の時間経過で分けた解析)			
未接種者	383	290	1.000
2回接種完了後90日以内	183	271	0.644(0.494~0.838)
2回接種完了後91~180日	863	949	0.655(0.541~0.794)
2回接種完了後181日以上	177	192	0.652(0.491~0.867)

ファイザー社製			
未接種者	383	290	1.000
2 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	849	1009	0.658 (0.541~0.800)
3 回接種完了(3 回接種後 14 日以上経過)	92	293	0.339 (0.232~0.496)
モデルナ社製			
未接種者	383	290	1.000
2 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	400	465	0.567 (0.453~0.708)
3 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	2	4	0.242 (0.039~1.505)
1, 2 回目ファイザー社製、3 回目モデルナ社製			
未接種者	383	290	1.000
3 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	4	13	0.183 (0.056~0.601)

65 歳以上

ファイザー社製あるいはモデルナ社製

未接種者	11	38	1.000
2 回接種完了(2 回目接種後 14 日以上経過)	113	368	0.767 (0.335~1.753)
3 回接種完了(3 回目接種後 14 日以上経過)	16	121	0.195 (0.071~0.535)

ファイザー社製

未接種者	11	38	1.000
2 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	99	319	0.568 (0.233~1.385)
3 回接種完了(3 回接種後 14 日以上経過)	12	68	0.212 (0.067~0.669)

1, 2 回目ファイザー社製、3 回目モデルナ社製

未接種者	11	38	1.000
3 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	4	33	0.221 (0.046~1.077)

表 5: 16 歳以上における新型コロナワクチン 3 回接種完了・2 回接種完了で比較した新型コロナウイルス検査陽性の調整オッズ比

	新型コロナウイルス検査		調整オッズ比 (95%信頼区間)
	陽性 (n)	陰性 (n)	
16 歳～64 歳			
ファイザー社製あるいはモデルナ社製			
2 回接種完了(2 回目接種後 14 日以上経過)	1,292	1,526	1.000
3 回接種完了(3 回目接種後 14 日以上経過)	101	317	0.490 (0.358~0.670)
ファイザー社製			
2 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	849	1009	1.000
3 回接種完了(3 回接種後 14 日以上経過)	92	293	0.515 (0.364~0.729)
モデルナ社製			
2 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	400	465	1.000
3 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	2	4	0.427 (0.069~2.648)

65 歳以上

ファイザー社製あるいはモデルナ社製

2 回接種完了(2 回目接種後 14 日以上経過)	113	368	1.000
3 回接種完了(3 回目接種後 14 日以上経過)	16	121	0.195 (0.071~0.535)

ファイザー社製

2 回接種完了(2 回接種後 14 日以上経過)	99	319	1.000
3 回接種完了(3 回接種後 14 日以上経過)	12	68	0.212 (0.067~0.669)

上記の調整オッズ比を用いて新型コロナワクチンの発症予防における有効性を算出したところ(図 3、図 4)、16 歳~64 歳においてファイザー社製・モデルナ社製いずれかの新型コロナワクチンについて、2 回接種完了では 36.0% (95%信頼区間: 23.2~46.7%)、3 回接種完了では 68.7% (95%信頼区間: 55.6~77.9%)であった。ファイザー社製に限定した解析では、2 回接種完了では 34.2% (95%信頼区間: 20.0~45.9%)、3 回接種完了では 66.1% (95%信頼区間: 50.4~76.8%)であり、モデルナ社製に限定すると 2 回接種完了では 43.3% (95%信頼区間: 29.2~54.7%)、3 回接種完了では 75.8% (95%信頼区間: -50.5~96.1%)であった。1、2 回目ファイザー社製、3 回目モデルナ社製を接種した場合の有効性は、81.7% (95%信頼区間: 39.9~94.4%)であった。新型コロナワクチン接種後の経過時間でわけた解析では、ファイザー社製・モデルナ社製いずれかのワクチンについて 2 回接種完了群において、接種完了後 90 日以内では 35.6% (95%信頼区間: 16.2~50.6%)、91~180 日では 34.5% (95%信頼区間: 20.6~45.9%)、181 日以上では 34.8% (95%信頼区間: 13.3~50.9%)であった。

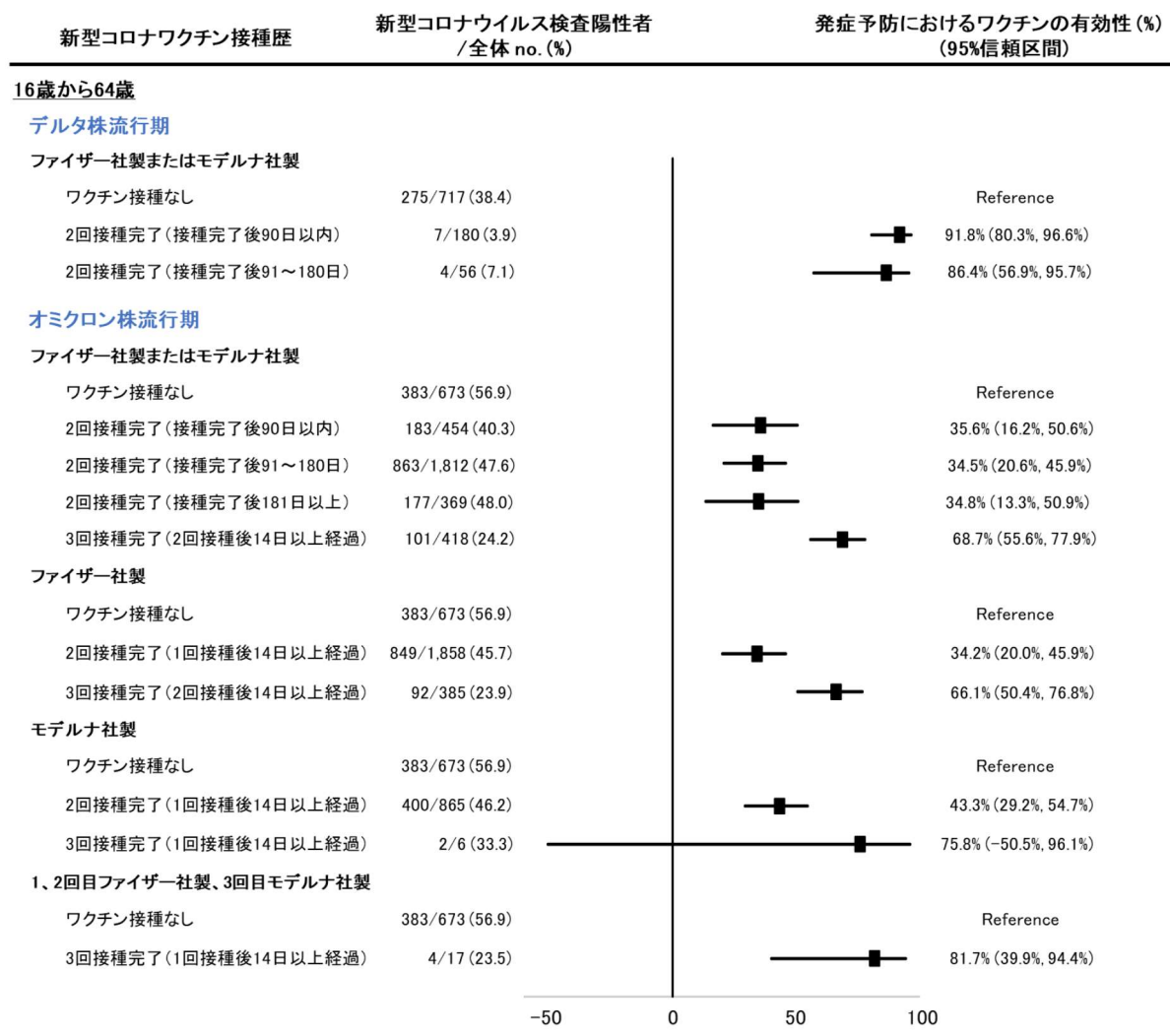


図3. 16~64歳での新型コロナワクチンの発症予防における有効性

65歳以上では、ファイザー社製・モデルナ社製いずれかのワクチンについて、2回接種完了では23.3% (95%信頼区間: -75.3~66.5%)、3回接種完了では80.5% (95%信頼区間: 46.5~92.9%)であった (図4)。ファイザー社製に限定した解析では、2回接種完了では43.2% (95%信頼区間: -38.5~76.7%)、3回接種完了では78.8% (95%信頼区間: 33.1~93.3%)であり、1、2回目ファイザー社製、3回目モデルナ社製を接種した場合では、77.9% (95%信頼区間: -7.7~95.4%)であった。

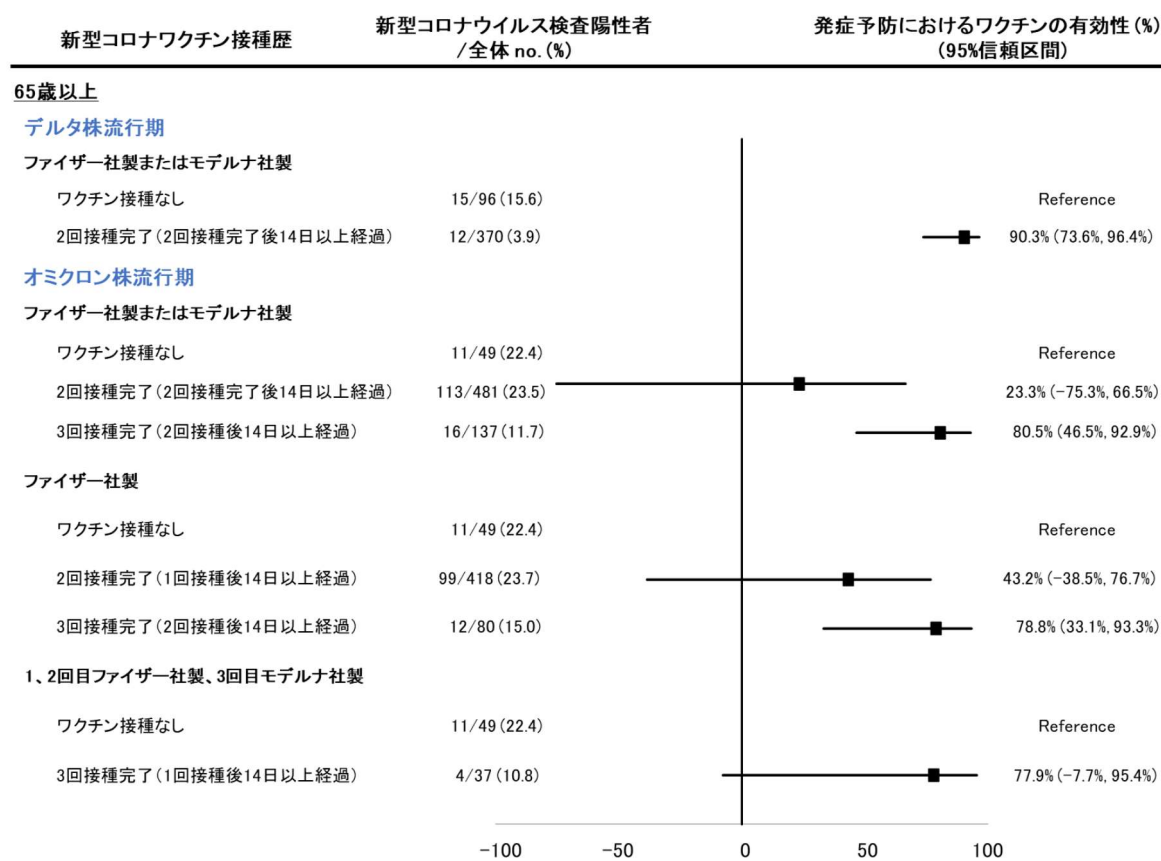


図4. 65歳以上での新型コロナワクチンの発症予防における有効性

正確なワクチン接種日が不明であった患者については、接種日の推定法が接種後の経過日数、接種完了の有無の判断にも影響しうるため、今回は感度分析として複数の方法で接種日を推定した解析結果を比較したが、調整オッズ比に与える影響は限定的であった。

5. 考察

本報告では、2022年1月1日から3月31日の期間において、第4報で評価できなかった65歳以上を含む16歳以上におけるファイザー社製新型コロナワクチン(BNT162b2)、モデルナ社製新型コロナワクチン(mRNA-1273)の2回接種完了および3回接種完了について有効性を推定することができた。

16歳～64歳において、新型コロナワクチン2回接種完了後の経過時間を一致させた場合でも、デルタ株流行期と比較して、新型コロナワクチンの有効性は有意に低下していた(図3)。そのため、有効性の低下はデルタ株からオミクロン株への置き換えが原因と考えられた。65歳以上においても、デルタ株流行期と比較して新型コロナワクチン2回接種完了による有効性の低下が認められた(図4)。本解析に含まれた65歳以上の2回接種完了後の時間経過が判明している患者のうち、2回接種完了後90日以内は4.2%(19/456)であり、デルタ株流行期(2021年7月1日～9月30日)の解析と比較して少数であった。(デルタ株流行期では、2回接種完了後90日以内は95.5%(278/291)だった。)本報告における、65歳以上での2回接種完了の有効性の低下は、デルタ株からオミクロン株への置き換えのみが原因ではなく、2回接種完了からの時間経過の違いによる影響も考えられるが、本報告での2回接種完

了後 90 日以内の症例数が極めて限られているため、2 回接種完了後からの経過時間をあわせたデルタ株流行期との比較はできていない。

16 歳～64 歳において、新型コロナワクチン 2 回接種完了群では接種完了後早期（1～3 か月）であっても、有効性は 35.6%（95%信頼区間：16.2～50.6%）であったが、追加接種により 68.7%（95%信頼区間：55.6～77.9%）まで上昇し、65 歳以上においては、新型コロナワクチン 2 回接種完了群においては有効性が 23.3%（95%信頼区間：-75.3～66.5%）であったが、追加接種により 80.5%（95%信頼区間：46.5～92.9%）まで上昇することを確認した。新型コロナワクチン接種によって産生される中和抗体に関する海外の研究では、オミクロン株に対してはワクチンの 2 回接種後と比較して 3 回接種後に抗体価が大きく上昇することが示されており（8, 9）、国内で行われた血清疫学調査でも同様の結果が示されていた（10）。本報告の結果は、これらの結果と一致するものであった。

英国における研究では、mRNA 新型コロナワクチン 2 回接種による有効性は、2 回接種後 2～4 週間では 60～80%であったが、時間経過とともに低下し、2 回接種後 10～14 週では約 30%、15～24 週では 10～20%に低下していた（11）。本報告では、16 歳～64 歳において、接種後の時間経過に関わらず 2 回接種による有効性は約 35%であったが、本報告に含まれる患者は、2022 年 1 月から 3 月に検査を受けたものであり、新型コロナワクチン 2 回接種後 9 週以内の患者数は限られており、接種完了後 90 日以内の患者において有効性が時間経過とともに徐々に低下しているのかを判断することはできない。一方、本報告では 2 回接種完了後 181 日以上経過した群においても有効性は 2 回接種完了 90 日以内と同等であり、英国のデータと比較して、時間経過によっても有効性が保たれている可能性が考えられた。3 回目追加接種による発症予防の有効性は、英国での研究では 65～75%（11）、米国の研究では 67.3%（95%信頼区間：65.0～69.4%）（12）と推定されており、本報告の結果はほぼ同等であった。

16 歳～64 歳において、2 回目接種完了による有効性に関して、ファイザー社製とモデルナ社製を分けた解析では、点推定値ではモデルナ社製新型コロナワクチンの有効性がやや高いが、95% 信頼区間から判断すると両者の有効性に有意な差はなかった。一方、3 回接種完了による有効性に関しては、1、2 回目ファイザー社製接種、3 回目モデルナ社製接種、モデルナ社製 3 回接種、ファイザー社製 3 回接種の順番で点推定値は高かったが、95%信頼区間から判断すると有意な差はなく、加えて、モデルナ社製を 3 回接種した症例数は極めて限られており、今後の解析対象者の集積が必要である。

なお、本報告は本サーベイランス研究の暫定データであり、2022 年 1 月 1 日から 3 月 31 日においても今回の報告で集計できていない対象患者情報もあるため、今後の患者情報の蓄積と解析により変動すると考えられる。また、新型コロナワクチンの入院予防・重症化予防に対する有効性、Long-COVID に対する有効性は本研究では評価ができないため、新型コロナワクチンの新型コロナウイルス感染症全体に対する評価については、今後多方面からの研究が必要である。

6. 制限

本報告にはいくつかの制限がある。1 つ目は、対象患者が 2022 年 1 月 1 日から 3 月 31 日の全国 13 か所の医療機関に限られており、現時点ではサンプルサイズが極めて限定的である。2 つ目は、現在日本では医療機関において受診者のワクチン接種歴を自動的に確認できるシステムは整備されていないため、接種歴は主に患者（または患者家族）に対する問診で得られた記録を基にしており、思い出しバイアスの影響を否定できない。正確なワクチン接種日が不明な患者については、「接種日」の推計方法

を複数定めた感度分析を行ったが、調整オッズ比の変動は小さく、一定の妥当性は担保されていると考える。3 つ目は、新型コロナウイルス検査には限界があり、症例・対照の誤分類は否定できない。4 つ目は、本研究において陽性例の新型コロナウイルスゲノム解析を行っていないため、各ウイルス株に対する正確なワクチンの有効性を算出することは現時点では不可能である。

本報告は 2022 年 6 月 6 日での暫定結果であり速報値であるが、公衆衛生学的に意義があると判断して報告した。今後も研究を継続し経時的な評価を行うなかで、公衆衛生学的な意義を鑑みつつ結果について共有する予定である。

7. 注釈

- 1) 発熱 (37.5°C以上)、咳、倦怠感、呼吸困難、筋肉痛、咽頭痛、鼻汁・鼻閉、頭痛、下痢、味覚障害、嗅覚障害 (13, 14)
- 2) 同一患者の扱いは以下の定義を使用した (15)。
 - ・陽性結果が出る前の 3 週間以内、または陽性結果が出た後に採取した陰性検査は、偽陰性の可能性があるため除外する。
 - ・同じ発症日に対して行われた陰性の検査は除外する。
 - ・前回の陰性判定から 7 日以内に実施された陰性の検査は除外する。
 - ・各人については、無作為に選んだ 3 回までの検査は含める。
 - ・90 日以内に複数回陽性になった場合は初めての陽性のみを組み込む。
- 3) 慢性心疾患、慢性呼吸器疾患、肥満 (BMI \geq 30)、悪性腫瘍 (固形癌または血液腫瘍)、糖尿病、慢性腎不全、透析、肝硬変、免疫抑制薬の使用、妊娠

8. 研究チーム

長崎大学熱帯医学研究所 呼吸器ワクチン疫学分野:前田 遥、森本浩之輔

大分大学 医学部 微生物学講座:齊藤信夫

横浜市立大学 医学群 健康社会医学ユニット・東京大学大学院 薬学系研究科 医薬政策学:

五十嵐中

今回の報告に含まれる研究参加施設および 2022 年 5 月現在の研究参加医療施設 (50 音順、敬称略)

川崎市立多摩病院:本橋伊織、宮沢 玲

北福島医療センター/福島県立医科大学:山藤栄一郎

群馬中央病院:阿久澤暢洋、原田 武

五本木クリニック:桑満おさむ

埼玉県済生会栗橋病院:木村祐也、小美野勝、新井博美

JA愛知厚生連 豊田厚生病院:伊藤貴康、池田秀子

市立奈良病院:森川 暢

高木整形外科・内科:大原靖二

近森病院:石田正之

虹が丘病院:寺田真由美

早川内科医院: 早川友一郎

みずほ通りクリニック: 勅使川原修

洛和会音羽病院: 井村春樹、井上弘貴

ロコクリニック中目黒: 嘉村洋志

研究協力

国立感染症研究所 感染症疫学センター: 鈴木 基

9. 研究資金

本研究は、AMED (国立研究開発法人日本医療研究開発機構)の課題番号 JP21fk0108612 の支援および厚生労働省科学研究費補助金「新型コロナワクチン等の有効性及び安全性の評価体制」による支援を受けている。

10. 利益相反の開示

長崎大学熱帯医学研究所呼吸器ワクチン疫学分野は、ファイザー社より本研究に関連のない研究助成金を受けている。

東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学は、武田薬品工業株式会社より本研究に関係のない研究助成金を受けている。

11. 参考資料

1. Nauta J. Statistics in Clinical and Observational Vaccine Studies 2nd edition: Springer.
2. Sullivan SG, Feng S, Cowling BJ. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(12):1571-91.
3. 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究 第1報.
4. VERSUS group. VERSUS (Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2) [Available from: <http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/versus/>].
5. 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究 第2報.
6. Maeda H, Saito N, Igarashi A, Ishida M, Suami K, Yagiuchi A, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections during the Delta variant epidemic in Japan: Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). *Clin Infect Dis*. 2022.
7. 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究 第4報.
8. Goel RR, Painter MM, Lundgreen KA, Apostolidis SA, Baxter AE, Giles JR, et al. Efficient recall of Omicron-reactive B cell memory after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Cell*. 2022.
9. Shen X. Boosting immunity to Omicron. *Nat Med*. 2022;28(3):445-6.
10. 国立感染症研究所. 2021年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査報告.
11. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022.
12. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-

2 Omicron and Delta Variants. JAMA. 2022.

13. World Health Organization. Coronavirus [Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3].

14. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>].

15. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med. 2021;2021 Aug 12;385(7):585-594.